

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業）
分担研究報告書

アジアの感染症担当機関とのラボラトリーネットワークの促進と
共同研究体制強化に関する研究

ベトナム北部に流行する麻疹ウイルス、風疹ウイルスの解析
Molecular analysis of measles circulated in the northern part of
Viet Nam.

研究分担者 駒瀬勝啓 国立感染症研究所・ウイルス第3部・室長

研究分担者 Trieu Thi Thanh Van National Institute of Hygiene and Epidemiology

研究要旨 WHO では麻疹の排除、風疹、CRS の減少、根絶を目指している。そのための要件として、高いワクチン接種率の維持とともに実験室診断によるサーベイランス体制の確立を求めている。また麻疹排除の定義から流行株の起源の鑑別が重要になっている。ベトナムにおいては、麻疹、風疹の検査診断はWHO が標準法とするIgM ELISA法で行われているが、遺伝子検出による診断技術、解析技術はまだ十分に確立されていない。本研究はベトナム北部のNational Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE) と協力して、ベトナムにおける遺伝子検出による診断技術、ならびに遺伝子解析技術を確立する事、そしてまた患者検体や過去に採集された血清検体からウイルス遺伝子を検出し、過去から現在において流行したウイルスの変遷を調査する事を目的としている。本年は2013年春からベトナム北部山岳地域で流行し始めたウイルスの解析を行い、今回の流行が隣国、ラオスで流行した株を起源とする可能性が高い事を示した。

Abstract

WHO WPRO established 2012 as the target date for regional measles elimination goal. Measles elimination is defined as the absence of endemic measles transmission in a defined geographical area for more than 12 months in the presence of well-performing surveillance system. According to the definition, clarification of differences between the endemic viruses circulated before and the viruses appeared transiently to demonstrate the absence of endemic virus transmission, is required at the elimination stage. In this study, we conducted genetic analysis of measles virus which caused measles endemic in northern mountain area. Molecular analysis reveals that, measles virus detected in the area belongs to genotype H1 and is closely related to the virus circulated in Lao in 2011-2013.

A. 研究目的

WHO は麻疹、風疹の排除を目指している。日本、中国、東南アジア等が所属するWHO 西太平洋地域(Western pacific region :WPR)では2012年

までに麻疹の排除を目指していたが、韓国をのぞくメンバー国では麻疹排除は達成されておらず、また、現在のところまだ新たな目標年が定められていない。WHO は麻疹排除の定義を「質

の高いサーベイランスが存在するある一定の地域内において、常在する麻疹ウイルスによる麻疹の伝播が12ヶ月間以上ないこと」としており、麻疹の排除達成には症例数を減少させるだけではなく、検査診断に基づくサーベイランス体制、並びに検出された麻疹の原因ウイルスがその土地に常在した株なのか、あるいは輸入された株なのかの鑑別も求めている。また、解析されたウイルス遺伝子の情報は、世界のウイルスの分布状況の把握や伝播コースのトレースにも有用である。現在、日本では年間の麻疹報告数が300症例を下回り、また、2006-8年の麻疹の流行の原因ウイルスであった遺伝子型D5のウイルスが全く検出されない状態となっており、この事は実質的には日本は麻疹排除状況にあることを示唆している。一方、近年の麻疹患者の多くからは遺伝子型D4, D8, D9, B3, G3, H1などの海外に起源を持つとみられるウイルスが検出されている。麻疹ウイルス、風疹ウイルスはともに呼吸器感染し、免疫が不十分なヒトにはたやすく感染する。これはとりもなおさず、日本での麻疹排除、風疹排除の達成および維持には、周辺国の流行が大きく関係する事を示す。本研究はベトナムにおける遺伝子診断技術、解析技術の確立を目指している。これらはWPRにおける麻疹、風疹排除の推進の有用である。

B. 研究対象と方法

- ・ベトナムの麻疹、風疹に関する情報の収集
ベトナム National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE)のDr. Trieu Thi Thanh Van、を訪れ、ベトナムにおける麻疹の流行状況、検査状況を確認した。
- ・2013年に流行した麻疹ウイルスゲノムの解析

ベトナム北部の山岳地域では2013年春から麻疹の流行があった。麻疹患者より咽頭拭い液、血液を採取し、PCRによる遺伝子検出を試みた。ウイルスの系統樹解析を行った。

C. 研究結果

- ・ベトナムの麻疹の流行状況

ベトナムにおける麻疹は2008年から2009年にかけて全土にわたるアウトブレイクがあり約5200例の麻疹が報告されたが、2010年9月～11月に1～5才の子供を対象とした全国的な補足的ワクチン接種を実施したことから、2010年は1826例、2011年750例、2012年は637症例と減少傾向にあったが、2013年には800例が報告されやや増加している。2013年はここ数年、報告のなかった北部の山岳地域を中心に麻疹の報告が相次ぎ、最近ではハノイでも増加傾向にあった。ベトナム北部で報告された麻疹疑い症例のうちおよそ96%がWHOのプロトコールに従ってIgM ELISA法で検査診断され、およそ28%が麻疹IgM抗体陽性であった。また、麻疹IgM抗体陰性だった検体から22例の風疹IgM抗体陽性例が検出された。

- ・2013年に流行した麻疹ウイルスゲノムの解析

ベトナム北部の山岳地域であるLai Chau 県、Lao Cai 県、Ha Giang 県から4月ごろから麻疹の報告されている。少なくとも4月～6月の間にLai Chau 県では52例が実験室診断、あるいは臨床診断より麻疹と診断されている。Lai Cai 県より4株、Lai Chau 県より3株、Ha Giang 県より1株の遺伝子型決定部位の遺伝子配列を決定し、系統樹解析を行ったところ、各県内で検出されたウイルスは同一であるが県間では異なっていた。また、これらの麻疹ウイルスは遺伝子型H1に属していた。またその塩基配列は隣国、ラオスのPhongsaly

県、Luangnamtha 県で 2011～2012 年に検出されたウイルスと同一、あるいはよく似ていた（図 1）。一方、隣接する中国、雲南省でも 2013 年には麻疹の流行があったが、遺伝子型 D9 のウイルスであった。

D. 考察

麻疹、風疹はともに感染力が強いウイルス性呼吸器感染症である。麻疹は罹患者に免疫抑制を誘発することから、患者のおよそ 1/3 が合併症を併発する。特に肺炎、脳炎を合併した場合は死亡率が高く、先進国でも 0.1- 0.2 %程度が死に至るといわれている。また、途上国では時として 10% 近い死亡率を示す事がある。また風疹ウイルスが妊婦に感染した場合、胎盤を通じて胎児に感染し、出生する子供に CRS と呼ばれる障害をもたらす事がある。一方、麻疹、風疹には有効性、安全性にすぐれたワクチンが存在することから、WHO は麻疹、風疹の排除をすすめており、この計画は公衆衛生上、医療経済上からも大きな意義を持っている。

ベトナムでは麻疹ワクチンは 1982 年から導入されている。当初は接種率が低かったが 1990 年頃から 90%以上の接種率を維持している。また、2002 年以降、数回にわたる大規模な補足的ワクチン接種を実施したことから、2003 年以降、麻疹は暫時減少し 2007 年の麻疹の発生率は人口 100 万人当たり 0.2 人になったが、その後、ワクチン不足により接種率が 83%に減少したためか 2009 年には 59 人/人口 100 万人の麻疹のアウトブレイクが報告されている。その後は 95%を超える高いワクチン接種率を維持しているにも関わらず 5 人～20 人/人口 100 万人程度で麻疹の流行が継続している。

2013 年に麻疹の流行の端緒となった Lai Chau 県、Lai Cai 県、Ha Giang 県の北部山岳地域では少数民族が暮らし、また交通のアクセスが悪い事もありワクチン接種等の公

衆衛生上のサービスが必ずしも十分に行き渡っていない可能性が考えられた。また、今回の麻疹ウイルスの遺伝子解析から、2011 年ごろからラオスの麻疹患者から検出されているウイルスと近い事がわかった。北部山岳地域はラオス国境と接しており、何らかの接触が両国民の中であった可能性が考えられた。

一般的な問題であるが、ワクチン接種率の把握は先進国でも困難である。特に途上国の地方においては人口の正確な把握そのものが難しい事が多く、ワクチン接種率に表示された数字の信頼性を高くないと思われる。ベトナムでもワクチンが不足した 2007 年以外は 95%以上のワクチン接種率が公式に報告されているが、信頼性が低い可能性は否定できない。ワクチン接種率だけではなく血清疫学の併用によって感受性者の集団を見つけ出していく事も今後麻疹の排除を達成するためには必要かもしれない。

容易に国外旅行ができる現在では、麻疹排除、風疹排除を達成し、その状態を維持していくには、ある特定の国だけでの排除達成では不可能で、少なくとも WPR 等の様にある一定の広さを持つ地域からの排除が必要になってくる。事実、日本においては麻疹症例が減少した 2010 年以降、検出された麻疹ウイルスの大部分は、疫学的、ウイルス学的に海外に由来すると考えられており、またこれらが国内で小規模なアウトブレイクを起こす事もある。国内の麻疹、風疹の排除の達成、維持は国外、おもに近隣の状況と無関係ではない。特に中国、韓国、東南アジア等のように比較的人口が多い国の中心的な研究室と技術、情報の交換等の緊密な連携とれる体制を確立しておくことは今後も重要になると考えられる。

E. 結論

2013 年にベトナムの北部山岳地域

でおこった麻疹はラオスに由来する可能性が考えられた。麻疹、風疹のような感染性の強いウイルスは容易に国境を超えて伝播する事から、特に途上国に対する公衆衛生を向上させるような協力関係を継続していく事は、対象の途上国だけではなく、日本にとっても重要である。本研究班はその意味でも大変意義深いものであると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai K, Nagata N, Ami Y, Seki F, Suzuki Y, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Fukushi S, Mizutani T, Yoshikawa T, Otsuki N, Kurane I, Komase K, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Takeda M, Morikawa S. (2013) Lethal canine distemper virus outbreak in cynomolgus monkeys in Japan in 2008. *J Virol.* 87:1105-1114.
- 2) Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. (2013) Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors. *J Virol.* 87:7170-5.
- 3) Tahara M, Ito Y, Brindley MA, Ma XM, He JL, Xu ST, Fukuhara H, Sakai K, Komase K, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K and Takeda M. (2013) Functional and structural characterization of neutralizing epitopes of measles virus hemagglutinin protein. *J Virol.* 87:666-675.
- 4) Tahara M, Ohno S, Sakai K, Ito Y, Fukuhara H, Komase K, Brindley MA, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K, and Takeda M. (2013) The receptor-binding site of the measles virus hemagglutinin protein itself constitutes a conserved neutralizing epitope. *J Virol.* 87:3583-6.
- 5) Nakatsu Y, Ma X, Seki F, Suzuki T, Iwasaki M, Yanagi Y, Komase K, Takeda M. (2013) Intracellular transport of the measles virus ribonucleoprotein complex is mediated by Rab11A-positive recycling endosomes and drives virus release from the apical membrane of polarized epithelial cells. *J Virol.* 87:4683-93.
- 6) Nakayama T, Sawada A, Kubo H, Kaida A, Tanaka T, Shigemoto N, Komase K, Takeda M. (2013) Simple method to differentiate measles vaccine from wild-type strains using loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *Microbiol Immunol.* 57:246-51.
- 7) 染谷健二 駒瀬勝啓 竹田 誠、2012年の海外の麻疹情報、病原微生物検出情報、2013,34(2); 24-25
- 8) 駒瀬勝啓 染谷健二 竹田 誠、日本における麻疹ウイルス流行株の変遷2009～2012、病原微生物検出情報、2013, 34(2); 36-37
- 9) 倉田貴子 上林大起 駒野 淳 西村公志 加瀬哲男 高橋和郎 大平文人 松井陽子 伊達啓子 熊井優子 久保英幸 改田 厚 後藤 薫 長谷篤 大阪市保健所 廣川秀徹 吉田英樹 内野清子 三好龍也 田中智之 森 嘉生 大槻紀之 坂田真史 駒瀬勝啓 竹田 誠、大阪府内における2012年の風疹患者発生状況、病原微生物検出情報、2013,34(4); 97-98
- 10) 森嘉生 大槻紀之 岡本貴世子 坂田真史 駒瀬勝啓 竹田 誠、麻疹ウイルスの遺伝子型別動向と検査診断マニュアル改訂、病原微生物検出情報、2013, 34(4); 99-100 (2013)
- 11) 梶山桂子 古川英臣 宮代 守 佐藤正雄 伊藤孝子 酒井由美子 植山誠 眞野理恵子 衣笠有紀 戸川温 高田 徹 田村和夫 駒瀬勝啓 タイからの B3 型麻疹ウイルス輸入例 福岡市、病原微生物検出情報、2013, 34(7); 201-202

- 12) 岡本貴世子、森嘉生、落合雅樹、庵原俊昭、大槻紀之、海野幸子、竹田誠、駒瀨勝啓 抗風疹 IgG 国内標準品の作製、および ELISA 法による IgG 抗体価（国際単位）と HI 抗体価の相関性の解析 臨床化学、2013、42；146-150
2. 学会発表
- 1) 駒瀨勝啓、竹田誠、庵原俊昭、皆川洋子、安井善宏、山下照夫、改田厚、秋吉京子 麻疹ウイルス流行株の推移とウイルス鑑別方法の検討、第 54 回日本臨床ウイルス学会、倉敷、2013 年 6 月 8 日～9 日
- 2) 酒井宏治、關文緒、網康至、染谷健二、田原舞乃、大槻紀之、西条政幸、森川茂、山口良二、駒瀨勝啓、竹田誠、犬ジステンパーウイルスのヒト SLAM 利用応獲得に必要な変異、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年 11 月 10 日～12 日
- 3) 田原舞乃、酒井宏治、駒瀨勝啓、前仲勝実、竹田誠、受容体結合領域を含む複数の主要エピトープを変化させた麻疹ウイルスの解析、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年 11 月 10 日～12 日
- 4) 池野翔太、鈴木基臣、寺原和孝、石毛真行、駒瀨勝啓、竹田誠、森川裕子、中山哲夫、柳雄介、竹山春子、横田恭子、ヒト化マウスの麻疹ウイルスベクター評価系の応用、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年 11 月 10 日～12 日
- 5) 内野清子、三好龍也、岡山文香、芝田有理、田中智之、森嘉生、駒瀨勝啓、竹田誠、堺市における風疹の流行状況と検査結果の解析、評価、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年 11 月 10 日～12 日
- 6) 竹田誠、田原舞乃、駒瀨勝啓、麻疹ウイルスの抗原性の安定性は強固に保証されているか 第 17 回日本ワクチン学会、津、2013 年 11 月 30 日～12 月 1 日
- 7) Katsuhiko Komase, Makoto Takeda, Progress towards measles elimination after introduction of supplementary immunization in Japan, Sitges, Spain 7th Vaccine & ISV congress, 2013 年 10 月 27 日～29 日
3. その他
- 1) シンポジウム 駒瀨勝啓、麻疹の状況と検査診断について、衛生微生物技術協議会第 34 回研究会 名古屋 2013 年 7 月 11 日～12 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
2. その他 なし

ベトナムにおける
麻疹流行株の解析
(2013)

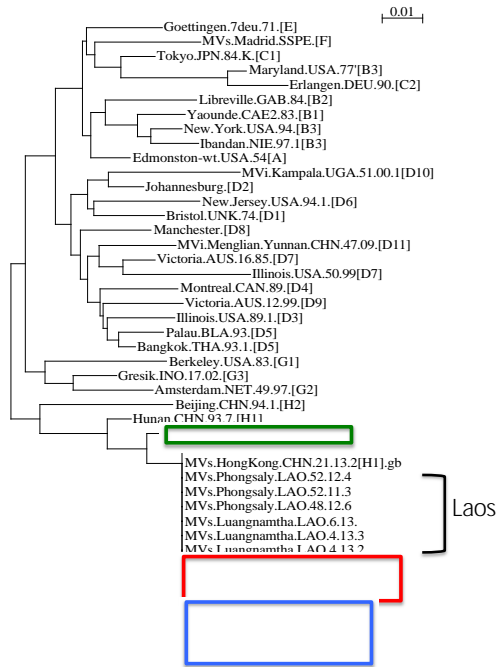


図 1